

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. September 2002 (12.09.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/070485 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 213/85**,
A61K 31/44, A61P 9/00, 15/00, 11/06, 3/10, 29/00, C07D
405/12, 410/12, 405/14, 401/14, 405/04

STASCH, Johannes, Peter [DE/DE]; Alfred-Nobel-Str.
109, 42651 Solingen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/02121

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER AKTIENGE-
SELLSCHAFT**; 51368 Leverkusen (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
28. Februar 2002 (28.02.2002)

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 10 754.4 7. März 2001 (07.03.2001) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US*): **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE];
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **ROSENTERER,**
Ulrich [DE/DE]; Obere Rutenbeck 6, 42349 Wuppertal
(DE). **KRÄMER, Thomas** [DE/DE]; Schneewittchenweg
37, 42111 Wuppertal (DE). **VAUPEL, Andrea** [DE/CH];
Dinkelbergstr. 64, CH-4125 Riehen (CH). **HÜBSCH,**
Walter [DE/DE]; Wildsteig 22, 42113 Wuppertal (DE).
DIEDRICHS, Nicole [DE/DE]; Laurentiusstr. 12, 42103
Wuppertal (DE). **KRAHN, Thomas** [DE/DE]; Wiener Str.
29, 58135 Hagen (DE). **DEMBOWSKY, Klaus** [DE/US];
400 Morgan Lane, West Haven, CT 06516-4175 (US).

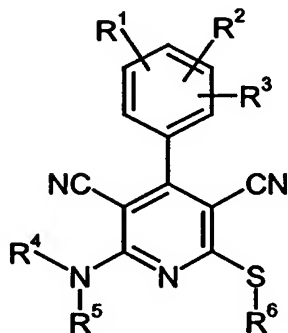
Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUBSTITUTED 2-THIO-3,5-DICYANO-4-ARYL-6-AMINOPYRIDINES AND THEIR USE AS ADENOSINE RE-
CEPTOR-SELECTIVE LIGANDS

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE 2-THIO-3,5-DICYANO-4-ARYL-6-AMINOPYRIDINE UND IHRE VERWENDUNG
ALS ADENOSINREZEPTOR-SELEKTIVE LIGANDEN



(I)

(57) Abstract: The invention relates to the compounds of formula (I), to a method
for producing the same and to the use thereof as medicaments.

(57) Zusammenfassung: Es werden Verbindungen der Formel (I), beschrieben, ein
Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel.

WO 02/070485 A1



ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

SUBSTITUIERTE 2-THIO-3,5-DICYANO-4-ARYL-6-AMINOPYRIDINE UND IHRE VERWENDUNG ALS ADENOSINREZEPTOR-SELEKTIVE LIGANDEN

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte 2-Thio-3,5-dicyano-4-aryl-6-amino-
5 pyridine, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel.

Adenosin, ein Nucleosid aus Adenin und D-Ribose, ist ein endogener Faktor mit zell-
protektiver Wirksamkeit, insbesondere unter zellschädigenden Bedingungen mit be-
grenzter Sauerstoff- und Substratversorgung, wie z.B. bei Ischämie in verschieden-
10 sten Organen (z.B. Herz und Gehirn).

Adenosin entsteht intrazellulär beim Abbau von Adenosin-5'-monophosphat (AMP)
und S-Adenosylhomocystein als Zwischenprodukt, kann jedoch aus der Zelle freige-
setzt werden und übt dann durch Bindung an spezifische Rezeptoren Funktionen als
15 hormonähnliche Substanz oder Neurotransmitter aus.

Unter normoxischen Bedingungen ist die Konzentration des freien Adenosin im
Extrazellulärraum sehr niedrig. Die extrazelluläre Konzentration von Adenosin er-
höht sich in den betroffenen Organen jedoch dramatisch unter ischämischen bzw.
20 hypoxischen Bedingungen. So ist beispielsweise bekannt, dass Adenosin die Throm-
bozyten-Aggregation hemmt und die Durchblutung der Herzkranzgefäße steigert.
Weiterhin wirkt es auf die Herzfrequenz, auf die Ausschüttung von Neurotrans-
mittern und auf die Lymphozyten-Differenzierung.

25 Diese Wirkungen von Adenosin zielen darauf ab, das Sauerstoffangebot der betroffe-
nen Organe zu erhöhen bzw. den Stoffwechsel dieser Organe zu drosseln, um damit
unter ischämischen oder hypoxischen Bedingungen eine Anpassung des Organstoff-
wechsels an die Organdurchblutung zu erreichen.

30 Die Wirkung von Adenosin wird über spezifische Rezeptoren vermittelt. Bekannt
sind bisher die Subtypen A1, A2a, A2b und A3. Die Wirkungen dieser Adenosin-

Rezeptoren werden intrazellulär durch den Botenstoff cAMP vermittelt. Im Falle der Bindung von Adenosin an die A2a- oder A2b-Rezeptoren kommt es über eine Aktivierung der membranständigen Adenylatzyklase zu einem Anstieg des intrazellulären cAMP, während die Bindung des Adenosin an die A1- oder A3-Rezeptoren über eine Hemmung der Adenylatzyklase eine Abnahme des intrazellulären cAMP-Gehalts bewirkt.

Als "Adenosinrezeptor-selektive Liganden" werden erfindungsgemäß solche Substanzen bezeichnet, die selektiv an einen oder mehrere Subtypen der Adenosinrezeptoren binden und dabei entweder die Wirkung des Adenosin nachahmen (Adenosin-Agonisten) oder dessen Wirkung blockieren (Adenosin-Antagonisten) können.

Adenosinrezeptor-selektive Liganden lassen sich nach ihrer Rezeptorselektivität in verschiedene Klassen einteilen, so z.B. in Liganden, die selektiv an die A1- oder die A2-Rezeptoren des Adenosin binden, bei letzteren auch beispielsweise solche, die selektiv an die A2a- oder die A2b-Rezeptoren des Adenosin binden. Auch sind Adenosinrezeptor-Liganden möglich, die selektiv an mehrere Subtypen der Adenosinrezeptoren binden, so z.B. Liganden, die selektiv an die A1- und an die A2-, jedoch nicht an die A3-Rezeptoren des Adenosin binden.

Die zuvor genannte Rezeptor-Selektivität lässt sich bestimmen durch die Wirkung der Substanzen an Zelllinien, die nach stabiler Transfektion mit der entsprechenden cDNA die jeweiligen Rezeptorsubtypen exprimieren (siehe hierzu die Druckschrift M.E. Olah, H. Ren, J. Ostrowski, K.A. Jacobson, G.L. Stiles, "Cloning, expression, and characterization of the unique bovine A1 adenosine receptor. Studies on the ligand binding site by site-directed mutagenesis." in J. Biol. Chem. 267 (1992) Seiten 10764-10770, deren Offenbarung hiermit im vollen Umfang durch Bezugnahme eingeschlossen ist).

Die Wirkung der Substanzen an solchen Zelllinien lässt sich erfassen durch biochemische Messung des intrazellulären Botenstoffes cAMP (siehe hierzu die Druck-

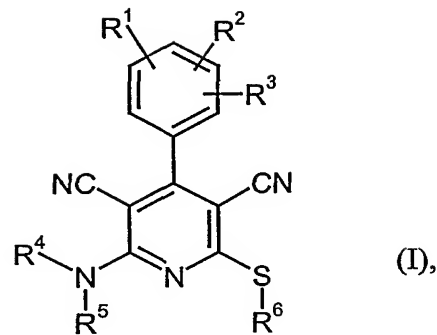
schrift K.N. Klotz, J. Hessling, J. Hegler, C. Owman, B. Kull, B.B. Fredholm, M.J. Lohse, "Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells" in Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 357 (1998) Seiten 1-9, deren Offenbarung hiermit im vollen
5 Umfang durch Bezugnahme eingeschlossen ist).

Bei den aus dem Stand der Technik bekannten, als "adenosinrezeptor-spezifisch" geltenden Liganden handelt es sich überwiegend um Derivate auf Basis des natürlichen Adenosins (S.-A. Poulsen und R.J. Quinn, "Adenosine receptors: new oppor-
10 tunities for future drugs" in Bioorganic and Medicinal Chemistry 6 (1998) Seiten 619-641; K. J. Broadley, "Drugs modulating adenosine receptors as potential therapeutic agents for cardiovascular diseases" in Exp. Opin. Ther. Patents 10 (2000) Seiten 1669-1692). Die aus dem Stand der Technik bekannten Adenosin-Liganden haben jedoch meistens den Nachteil, dass sie nicht wirklich rezeptorspezifisch wir-
15 ken, schwächer wirksam sind als das natürliche Adenosin oder nach oraler Applika- tion nur sehr schwach wirksam sind. Daher werden sie aufgrund der zuvor genannten Nachteile überwiegend nur für experimentelle Zwecke verwendet.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, pharmakologisch aktive Substanzen auf-
20 zufinden oder bereitzustellen, die für die Prophylaxe und/oder Behandlung ver- schiedenster Erkrankungen, insbesondere Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems (kardiovaskuläre Erkrankungen), geeignet sind und dabei vorzugsweise als Adenosinrezeptor-selektive Liganden wirken.

25 Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I)

- 4 -



worin

- 5 R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander (C₁-C₈)-Alkyl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₂-C₄)-Alkynyl, Halogen oder (C₆-C₁₀)-Aryloxy substituiert sein kann,
- (C₆-C₁₀)-Aryl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen,
- 10 Nitro, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann,
- (C₁-C₈)-Alkoxy, das durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, (C₆-C₁₀)-Aryloxy,
- 15 Halogen, Cyano, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Amino oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann,
- Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano oder -NH-C(O)- R^7 bedeuten,

worin

- 20 R^7 (C₁-C₈)-Alkyl, das durch Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₆-C₁₀)-Aryl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Nitro, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl oder Mono- oder Di-
- 25 (C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann, bedeutet,

oder

- 5 R^1 und R^2 an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und mit den beiden Ringkohlenstoffatomen gemeinsam einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus mit einem oder zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bilden, der durch (C₁-C₄)-Alkyl oder Oxo substituiert sein kann,
- 10 R^4 (C₁-C₈)-Alkyl, das durch Hydroxy, -NH-CO- R^8 , (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- oder 6-gliedriges gesättigtes oder partiell ungesättigtes Heterocyclyl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann, oder
- 15 (C₃-C₇)-Cycloalkyl, das durch Hydroxy oder (C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann, bedeutet,

worin

- 20 R^8 (C₁-C₈)-Alkyl, das durch Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₆-C₁₀)-Aryl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Nitro, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann, bedeutet,
- 25 R^5 Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl, das durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl substituiert sein kann, bedeutet,

oder

5 R⁴ und R⁵ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der ein oder zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S im Ring enthalten kann und der ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Oxo, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein kann,

und

10 R⁶ (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₁-C₈)-Alkyl bedeutet, wobei Alkyl bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, -CO-NH-R⁹, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann,

15

wobei

Aryl und Heteroaryl ihrerseits durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, Nitro, Cyano
20 oder Hydroxy substituiert sein können,

und

25 R⁹ Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, das durch Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₆-C₁₀)-Aryl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Nitro, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann, bedeutet,

30 und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

Die Verbindungen der Formel (I) können in Abhängigkeit vom Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere) oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren
5 jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen. Gleichermäßen betrifft die vorliegende Erfindung auch die Tautomeren der Verbindungen der Formel (I).

10 Salze der Verbindungen der Formel (I) können physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Trifluoressigsäure,
15 Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

Als Salze können auch Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium-
20 oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin oder Methyl-piperidin.

25 Als Hydrate bzw. Solvate werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der Formel (I) bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Hydratation mit Wasser oder Koordination mit Lösungsmittelmolekülen eine Molekül-Verbindung bzw. einen Komplex bilden. Beispiele für Hydrate sind Sesquihydrate, Monohydrate, Dihydrate oder Trihydrate. Gleichermäßen kommen auch die
30 Hydrate bzw. Solvate von Salzen der erfindungsgemäßen Verbindungen in Betracht.

Außerdem umfasst die Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Als Prodrugs werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der Formel (I) bezeichnet, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch unter physiologischen Bedingungen in die entsprechende biologisch aktive Form überführt werden können (beispielsweise metabolisch oder solvolytisch).

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders angegeben, die folgende Bedeutung:

10 Halogen steht im allgemeinen für Fluor, Chlor, Brom oder Iod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor oder Brom. Ganz besonders bevorzugt sind Fluor oder Chlor.

15 (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl bzw. (C₁-C₄)-Alkyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 8, 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, Isobutyl und tert.-Butyl.

20 (C₂-C₄)-Alkenyl stehen im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Vinyl, Allyl, Isopropenyl und n-But-2-en-1-yl.

25 (C₂-C₄)-Alkynyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkynylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Ethinyl, n-Prop-2-in-1-yl und n-But-2-in-1-yl.

30 (C₁-C₈)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy bzw. (C₁-C₄)-Alkoxy steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 8, 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder ver-

zweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, sec-Butoxy, Isobutoxy, tert-Butoxy.

5 (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und t-Butoxycarbonyl.

10 Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem oder mit zwei gleichen oder verschiedenen geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, die jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen. Beispielsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, t-Butylamino, *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino und *N*-t-Butyl-*N*-methylamino.

20 (C₃-C₇)-Cycloalkyl bzw. (C₃-C₆)-Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen cyclischen Alkylrest mit 3 bis 7 bzw. 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt sind cyclische Alkylreste mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

25 (C₆-C₁₀)-Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

30 (C₆-C₁₀)-Aryloxy steht im allgemeinen für einen wie zuvor definierten aromatischen Rest, der über ein Sauerstoffatom verknüpft ist.

30 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht im allgemeinen für einen mono- oder bicyclischen, gegebenenfalls benzokondensierten Heteroaromaten, der über ein Ringkohlenstoffatom des Hetero-

aromaten, gegebenenfalls auch über ein Ringstickstoffatom des Heteroaromaten, verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Oxidiazolyl, Isoxazolyl, Benzofuranyl, Benzothienyl oder Benzimidazolyl. Aus dieser
5 Definition leiten sich analog die entsprechenden Heteroaromaten mit weniger Heteroatomen wie z.B. mit einem oder 2 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder geringerer Ringgröße wie z.B. 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl ab. Im allgemeinen gilt, dass 5- oder 6-gliedrige aromatische Heterocyclen mit einem oder 2 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bevorzugt sind. Beispielsweise seien
10 genannt: Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Furyl, Imidazolyl oder Thienyl.

5- bis 7-gliedriger Heterocyclus steht im allgemeinen für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S. Beispielsweise seien genannt: Tetrahydrofuryl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Dihydropyridinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Hexahydropyranyl. Aus dieser Definition leiten sich
15 analog die entsprechenden Heterocyclen mit weniger Heteroatomen wie z.B. mit einem oder 2 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder geringerer Ringgröße wie z.B. 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl ab. Bevorzugt sind gesättigte Heterocyclen mit bis zu 2 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, insbesondere
20 Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl und Pyrrolidinyl.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

25 worin

R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander Wasserstoff, Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Fluor, Chlor, (C_1-C_4) -Alkoxy, das durch Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_2-C_4) -Alkenyl oder (C_3-C_6) -Cycloalkyl substituiert
30 sein kann, -NH-C(O)-CH₃ oder -NH-C(O)-C₂H₅ bedeuten,

oder

R¹ und R² an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und für eine Gruppe
-O-CH₂-O- oder -O-CH₂-CH₂-O- stehen,

5

R⁴ (C₁-C₆)-Alkyl, das durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₆)-Cycloalkyl,
-NH-C(O)-CH₃, Phenyl, Furyl, Pyridyl, Imidazolyl, Thienyl oder Hexahydro-
pyranyl substituiert sein kann, oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl bedeutet,

10 R⁵ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl, das durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy oder
(C₃-C₆)-Cycloalkyl substituiert sein kann, bedeutet,

oder

15 R⁴ und R⁵ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis
7-gliedrigen, gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der
ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O oder S im Ring enthalten kann
und der ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Hydroxy, (C₁-C₄)-
Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann,

20

und

R⁶ (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, das bis zu zweifach, unabhängig vonein-
ander, durch (C₃-C₆)-Cycloalkyl, -CO-NH-R⁹, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy,
25 (C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei
Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann,

wobei

Phenyl und Heteroaryl ihrerseits durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, Nitro, Cyano oder Hydroxy substituiert sein können,

und .

5

R⁹ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

10 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

worin

15 R¹ und R² unabhängig voneinander Wasserstoff, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, oder -NH-C(O)-CH₃ bedeuten, wobei die Alkoxyreste ihrerseits durch Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy oder Cyclopropyl substituiert sein können,

oder

20

R¹ und R² an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und für eine Gruppe -O-CH₂-O- stehen,

R³ Wasserstoff bedeutet,

25

R⁴ Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, wobei die Alkylreste ihrerseits durch Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Cyclopropyl, -NH-C(O)-CH₃, Furyl, Pyridyl, Imidazolyl oder Hexahydropyranyl substituiert sein können, oder Cyclopropyl bedeutet,

30

R⁵ Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

oder

5 R⁴ und R⁵ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, Pyrrolidiny, Morpholinyl, Piperidiny oder 4-Hydroxypiperidiny bedeuten

und

10 R⁶ Methyl, Ethyl oder n-Propyl bedeutet, wobei die Alkylreste ihrerseits bis zu zweifach, unabhängig voneinander, durch Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Imidazolyl, Nitrofuranyl, Pyridyl, Phenyl, das seinerseits wiederum durch Cyano, Nitro, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy oder Amino substituiert sein kann, -C(O)-NH₂ oder -C(O)-NH-CH₃ substituiert sein können,

15

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

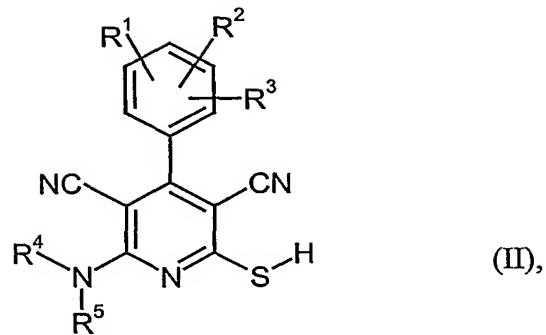
20 Die oben aufgeführten allgemeinen oder in Vorzugsbereichen aufgeführten Restdefinitionen bzw. Erläuterungen können untereinander, also auch zwischen den jeweiligen Bereichen und Vorzugsbereichen, beliebig kombiniert werden. Sie gelten für die Endprodukte sowie für die Vor- und Zwischenprodukte entsprechend.

25 Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man

25

Verbindungen der Formel (II)

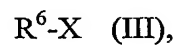
- 14 -



in welcher

5 R^1, R^2, R^3, R^4 und R^5 die zuvor angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formel (III)



10

in welcher

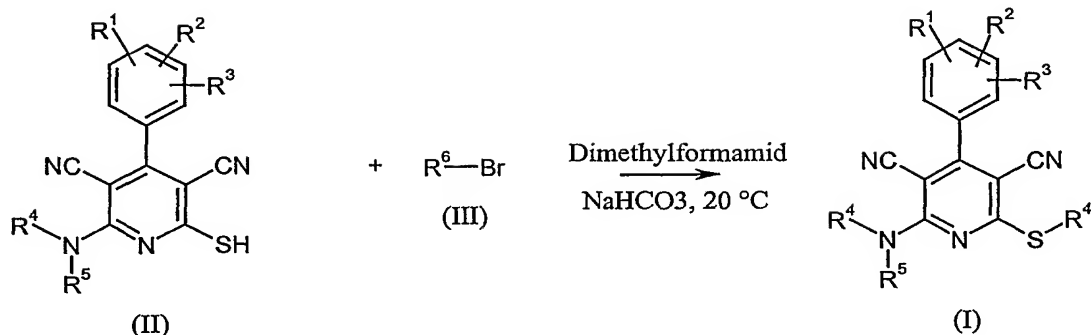
R^6 die zuvor angegebene Bedeutung hat und X für eine geeignete Abgangsgruppe steht,

15

in einem Lösemittel, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, umsetzt.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:

20



Als Lösemittel für das erfindungsgemäße Verfahren eignen sich alle organischen Lösemittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind. Hierzu gehören Alkohole wie Methanol, Ethanol und Isopropanol, Ketone wie Aceton und Methyl-
 5 ethylketon, acyclische und cyclische Ether wie Diethylether und Tetrahydrofuran, Ester wie Essigsäureethylester oder Essigsäurebutylester, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan oder Cyclohexan, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlor-
 methan, Chlorbenzol oder Dichlorethan oder sonstige Lösungsmittel wie Dimethyl-
 10 formamid, Acetonitril, Pyridin oder Dimethylsulfoxid (DMSO). Wasser ist als Löse-
 mittel ebenso geeignet. Ebenso ist es möglich, Gemische der zuvor genannten Löse-
 mittel einzusetzen. Bevorzugtes Lösungsmittel ist Dimethylformamid.

Als Basen eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu
 15 gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhy-
 droxid oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Alkali-
 hydrogencarbonate wie Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat oder Alkali-
 alkoholat wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliumethanolat
 oder Kalium-tert.-butylat oder aber Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethyl-
 20 silyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid oder metallorganische Verbindungen wie
 Butyllithium oder Phenyllithium oder aber auch Amine wie Triethylamin und
 Pyridin. Bevorzugt sind die Alkalicarbonate und Alkalihydrogencarbonate.

Als Abgangsgruppe X in Verbindungen der Formel (III) kommen beispielsweise in
 25 Frage: Halogen, insbesondere Chlor, Brom oder Iod, oder Mesylat, Tosylat, Triflat

oder 1-Imidazolyl oder aber auch eine mit Hilfe einer Mitsunobu-Reaktion aktivierte Hydroxylgruppe.

5 Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen mit einer äquivalenten Menge oder mit einem Überschuß an Verbindung (III), bevorzugt in einem Verhältnis von 1 bis 4 Mol der Verbindung (III), insbesondere in einem Verhältnis von 1 bis 2 Mol der Verbindung (III) zu 1 Mol der Verbindung (II).

10 Die Base kann hierbei in einer Menge von 1 bis 10 Mol, bevorzugt von 1 bis 5 Mol, insbesondere von 1 bis 4 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindungen der Formel (II) eingesetzt werden.

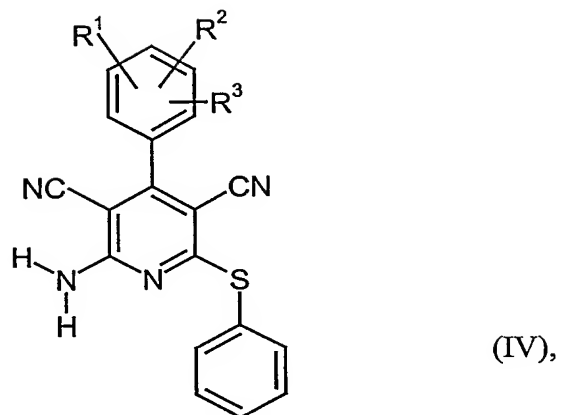
15 Die Reaktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis +160°C, bevorzugt im Bereich von -78°C bis +40°C, insbesondere bei Raumtemperatur.

Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. im Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normal-

20

Verbindungen der Formeln (II) können hergestellt werden, indem man

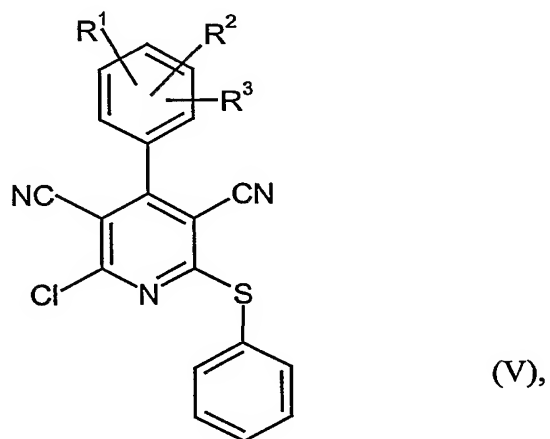
Verbindungen der Formel (IV)



in welcher

5 R¹, R² und R³ die oben angegebenen Bedeutungen haben,

mit Kupfer(II)chlorid und Isoamylnitrit in einem geeigneten Lösungsmittel in Verbindungen der Formel (V),



10

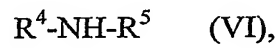
in welcher

R¹, R² und R³ die oben angegebenen Bedeutungen haben,

15

überführt,

diese anschließend mit Verbindungen der Formel (VI),

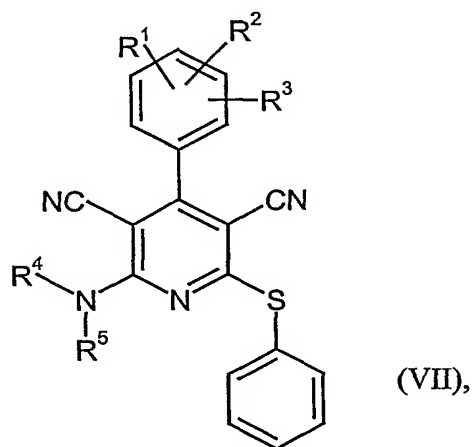


5

in welcher

R^4 und R^5 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

10 zu Verbindungen der Formel (VII)



in welcher

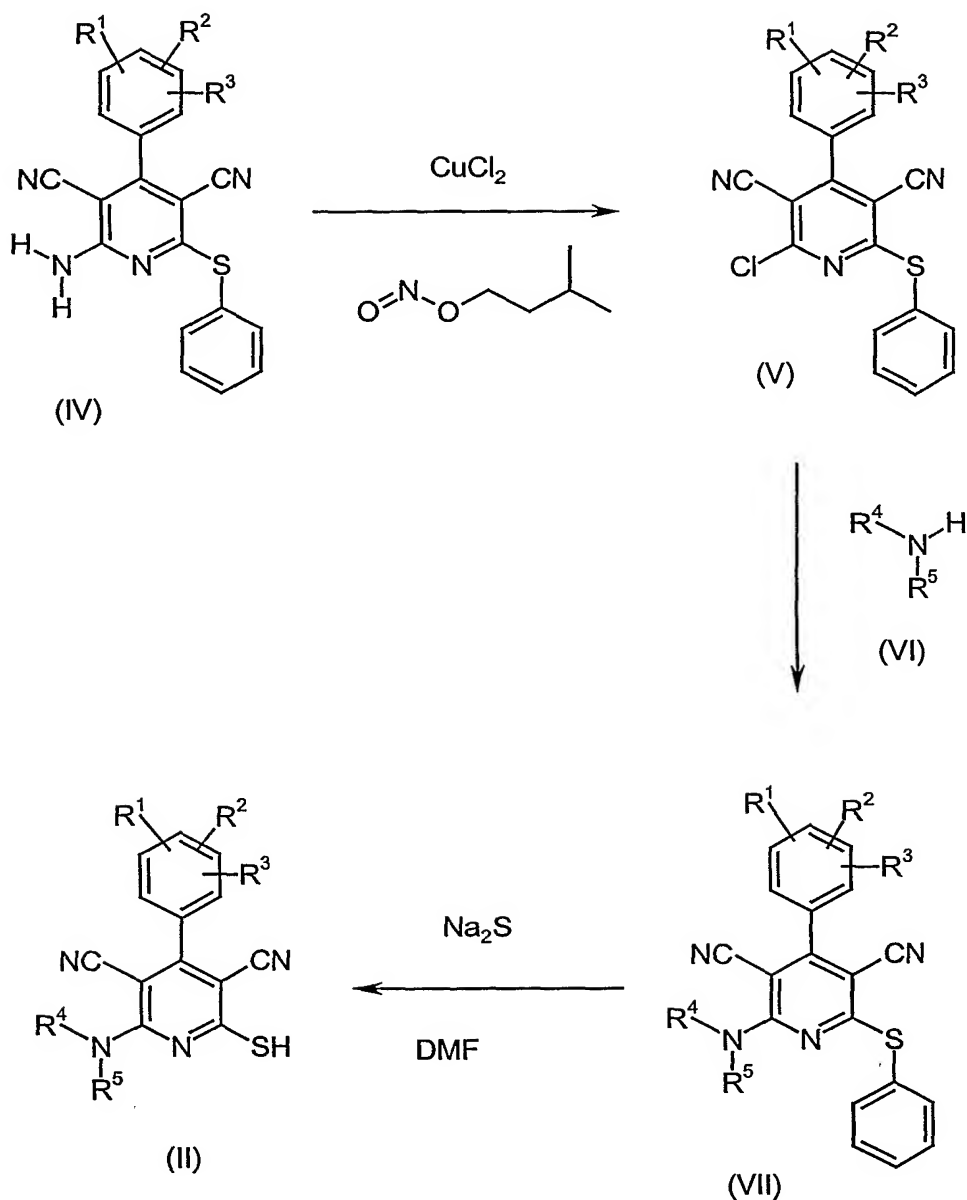
15

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt und abschließend mit Natriumsulfid in Verbindungen der Formel (II) überführt.

20

Die Herstellung von Verbindungen der Formel (II) kann durch das folgende Formelschema beispielhaft erläutert werden:



Der Verfahrensschritt (IV) \rightarrow (V) erfolgt im allgemeinen mit einem Molverhältnis von 2 bis 12 Mol Kupfer(II)chlorid und 2 bis 12 Mol Isoamylnitrit auf ein Mol (IV).

5

Als Lösemittel für diesen Verfahrensschritt eignen sich alle organischen Lösemittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind. Hierzu gehören, acyclische und cyclische Ether wie Diethylether und Tetrahydrofuran, Ester wie Essigsäureethylester oder Essigsäurebutylester, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan

oder Cyclohexan, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Chlorbenzol oder Dichlorethan oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Acetonitril oder Pyridin. Ebenso ist es möglich, Gemische der zuvor genannten Lösemittel einzusetzen. Bevorzugte Lösemittel sind Acetonitril und Dimethylformamid.

5

Die Reaktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis $+180^{\circ}\text{C}$, bevorzugt im Bereich von $+20^{\circ}\text{C}$ bis $+100^{\circ}\text{C}$, insbesondere bei $+20$ bis $+60^{\circ}\text{C}$.

10

Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. im Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

15

Der Verfahrensschritt (V) + (VI) \rightarrow (VII) erfolgt im allgemeinen mit einem Molverhältnis von 1 bis 8 Mol (VI) auf ein Mol (V).

20

Als Lösemittel eignen sich alle organischen Lösemittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind. Hierzu gehören, Alkohole wie Methanol, Ethanol und Isopropanol, Ketone wie Aceton und Methylethylketon, acyclische und cyclische Ether wie Diethylether und Tetrahydrofuran, Ester wie Essigsäureethylester oder Essigsäurebutylester, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan oder Cyclohexan, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Chlorbenzol oder Dichlorethan oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Acetonitril, Pyridin oder Dimethylsulfoxid (DMSO). Wasser ist als Lösemittel ebenso geeignet. Ebenso ist es möglich, Gemische der zuvor genannten Lösemittel einzusetzen. Bevorzugtes Lösemittel ist Dimethylformamid.

25

30

Die Reaktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis $+180^{\circ}\text{C}$, bevorzugt im Bereich von $+20^{\circ}\text{C}$ bis $+160^{\circ}\text{C}$, insbesondere bei $+20$ bis $+40^{\circ}\text{C}$.

Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. im Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

- 5 Der Verfahrensschritt (VII) → (II) erfolgt im allgemeinen mit einem Molverhältnis von 1 bis 8 Natriumsulfid auf ein Mol (VII).

Als Lösemittel eignen sich alle organischen Lösemittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind. Hierzu gehören, Alkohole wie Methanol, Ethanol und Iso-
10 propanol, Ketone wie Aceton und Methylethylketon, acyclische und cyclische Ether wie Diethylether und Tetrahydrofuran, Ester wie Essigsäureethylester oder Essigsäurebutylester, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan oder Cyclohexan, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Chlorbenzol oder Dichlor-
ethan oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Acetonitril, Pyridin oder
15 Dimethylsulfoxid (DMSO). Ebenso ist es möglich, Gemische der zuvor genannten Lösemittel einzusetzen. Bevorzugtes Lösemittel ist Dimethylformamid.

Die Reaktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis
20 +180°C, bevorzugt im Bereich von +20°C bis +160°C, insbesondere bei +40 bis +100°C.

Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. im Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normal-
druck.

25 Die Verbindungen der Formel (IV) sind dem Fachmann bekannt oder nach üblichen, literaturbekannten Methoden herstellbar. Insbesondere kann auf die folgenden Druckschriften verwiesen werden, deren jeweiliger Inhalt durch Bezugnahme eingeschlossen wird:

30

- Kambe et al., Synthesis 1981, Seiten 531-533
- Elnagdi et al., Z.Naturforsch. 47b, Seiten 572 – 578 , (1991)

5 Die Verbindungen der Formeln (III) und (VI) sind entweder kommerziell erhältlich, dem Fachmann bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

10 Überraschenderweise zeigen die Verbindungen der Formel (I) ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum und sind daher insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen geeignet.

Die Verbindungen der Formel (I) sind zur Prophylaxe und/oder Behandlung einer ganzen Reihe von Erkrankungen geeignet, so beispielsweise insbesondere von Erkrankungen des Herzkreislaufsystems (kardiovaskulären Erkrankungen).

15 Im Sinne der vorliegenden Erfindung sind unter Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems bzw. kardiovaskulären Erkrankungen beispielsweise insbesondere die folgenden Erkrankungen zu verstehen: Koronare Herzkrankheit, Hypertonie (Bluthochdruck), Restenose wie z.B. Restenose nach Ballondilatation von peripheren Blutgefäßen, Arteriosklerose, Tachykardien, Arrhythmien, periphere und kardiale Gefäß-
20 krankungen, stabile und instabile Angina pectoris und Vorhofflimmern.

Weiterhin eignen sich die Verbindungen der Formel (I) beispielsweise insbesondere auch zur Reduktion des von einem Infarkt betroffenen Myokardbereichs.

25 Des weiteren eignen sich die Verbindungen der Formel (I) beispielsweise insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag und transitorischen ischämischen Attacken.

30 Weitere Indikationsgebiete, für das sich die Verbindungen der Formel (I) eignen, sind beispielsweise insbesondere die Prophylaxe und/oder Behandlung von Er-

krankungen des Urogenitalbereiches, wie z.B. Reizblase, erektile Dysfunktion und weibliche sexuelle Dysfunktion, und Krebs, daneben aber auch die Prophylaxe und/oder Behandlung von inflammatorischen Erkrankungen, wie z.B. Asthma und entzündlichen Dermatosen, von neuroinflammatorischen Erkrankungen des Zentralnervensystems, wie beispielsweise Zustände nach Hirninfarkt, der Alzheimer-Erkrankung, weiterhin auch von neurodegenerative Erkrankungen wie der Parkinson-Erkrankung, sowie von Schmerzzuständen.

Ein weiteres Indikationsgebiet sind beispielsweise insbesondere die Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen der Atemwege wie beispielsweise Asthma, chronische Bronchitis, Lungenemphysem, Bronchiektasen, zystische Fibrose (Mukoviszidose) und pulmonale Hypertonie.

Des weiteren kommen die Verbindungen der Formel (I) auch beispielsweise insbesondere für die Prophylaxe und/oder Behandlung von Leberfibrose und Leberzirrhose in Betracht.

Schließlich kommen die Verbindungen der Formel (I) beispielsweise insbesondere auch für die Prophylaxe und/oder Behandlung von Diabetes, insbesondere Diabetes mellitus, in Betracht.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung der Substanzen der Formel (I) zur Herstellung von Arzneimitteln und pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung der zuvor genannten Krankheitsbilder.

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Prophylaxe und/oder Behandlung der zuvor genannten Krankheitsbilder mit den Substanzen der Formel (I).

Die pharmazeutische Wirksamkeit der zuvor genannten Verbindungen der Formel (I) lässt sich durch ihre Wirkung als selektive Liganden an einzelnen oder mehreren

Subtypen der Adenosin-Rezeptoren, insbesondere als selektive Liganden an Adenosin-A1-, Adenosin-A2a- und/oder Adenosin-A2b-Rezeptoren, vorzugsweise als selektive Liganden an Adenosin-A1- und/oder Adenosin-A2b-Rezeptoren erklären.

5 Als "selektiv" werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung solche Adenosinrezeptor-Liganden bezeichnet, bei denen einerseits eine deutliche Wirkung an einem oder mehreren Adenosin-Rezeptor-Subtypen und andererseits keine oder eine deutlich schwächere Wirkung an einem oder mehreren anderen Adenosin-Rezeptor-Subtypen zu beobachten ist, wobei bezüglich der Testmethoden für die Wirk-Selektivität Bezug genommen wird auf die im Abschnitt A. II. beschriebenen Testmetho-
10 den.

Ein Vorteil der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) ist, dass sie gegenüber Adenosinrezeptor-Liganden des Standes der Technik selektiver wirken.

15

Insbesondere wirken Verbindungen der Formel (I), worin R⁶ für einen Alkylrest steht, der durch Phenyl, Alkoxy oder Hydroxy substituiert ist, im allgemeinen selektiv an Adenosin-A1-Rezeptoren.

20

Insbesondere wirken Verbindungen der Formel (I), worin R⁶ für einen Alkylrest steht, der durch -CONH₂, Imidazol oder Pyridin substituiert ist, im allgemeinen selektiv an Adenosin-A1- und Adenosin-A2b-Rezeptoren.

25

Die Rezeptorselektivität kann bestimmt werden durch die biochemische Messung des intrazellulären Botenstoffes cAMP in Zellen, die spezifisch nur einen Subtyp der Adenosinrezeptoren exprimieren. Im Falle von A2a- bzw. A2b-Agonisten (Kopplung bevorzugt über Gs-Proteine) wird dabei ein Anstieg des intrazellulären cAMP-Gehaltes, im Falle von A2a- bzw. A2b-Antagonisten eine Abnahme des intrazellulären cAMP-Gehaltes nach Vorstimulation mit Adenosin oder Adenosin ähnlichen
30 Substanzen beobachtet (siehe Druckschriften B. Kull, G. Arslan, C. Nilsson, C. Owman, A. Lorenzen, U. Schwabe, B.B. Fredholm, "Differences in the order of

- potency for agonists but not antagonists at human and rat adenosine A2A receptors", Biochem. Pharmacol., 57 (1999) Seiten 65-75; und S.P. Alexander, J. Cooper, J. Shine, S.J. Hill, "Characterization of the human brain putative A2B adenosine receptor expressed in Chinese hamster ovary (CHO.A2B4) cells", Br. J. Pharmacol., 5 119 (1996) Seiten 1286-90, deren jeweilige Offenbarung hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen ist). Entsprechend führen A1-Agonisten (Kopplung bevorzugt über Gi-Proteine) zu einer Abnahme und A1-Antagonisten zu einem Anstieg im cAMP-Gehalt.
- 10 So eignen sich Verbindungen der Formel (I), die selektiv an Adenosin-A1-Rezeptoren binden, bevorzugt zur Myokard-Protektion und zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Tachykardien, Vorhof-Arrhythmien, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, akutem Nierenversagen, Diabetes, Schmerzzuständen sowie zur Wundheilung.
- 15 Verbindungen der Formel (I), die selektiv an Adenosin-A2a-Rezeptoren binden, sind bevorzugt zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thrombo-embolischen Erkrankungen, von neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Parkinson sowie zur Wundheilung geeignet.
- 20 Verbindungen der Formel (I), die selektiv an Adenosin-A2b-Rezeptoren binden, eignen sich bevorzugt zur Prophylaxe und/oder Therapie der Leberfibrose, des Herzinfarkts, von neuroinflammatorischen Erkrankungen, der Alzheimer-Erkrankung, von urogenitaler Inkontinenz sowie von Atemwegserkrankungen wie beispielsweise Asthma und chronischer Bronchitis.
- 25 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel und pharmazeutische Zusammensetzungen, die mindestens eine Verbindung der Formel (I), vorzugsweise zusammen mit einem oder mehreren pharmakologisch unbedenklichen Hilfs- oder Trägerstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.
- 30

Für die Applikation der Verbindungen der Formel (I) kommen alle üblichen Applikationsformen in Betracht, d.h. also oral, parenteral, inhalativ, nasal, sublingual, rektal, lokal, wie z.B. bei Implantaten oder Stents, oder äußerlich wie z.B. transdermal. Bei der parenteralen Applikation sind insbesondere intravenöse, intramuskuläre, subkutane Applikation zu nennen, z.B. als subkutanes Depot. Besonders bevorzugt ist die orale Applikation.

Hierbei können die Wirkstoffe allein oder in Form von Zubereitungen verabreicht werden. Für die orale Applikation eignen sich als Zubereitungen u.a. Tabletten, Kapseln, Pellets, Dragees, Pillen, Granulate, feste und flüssige Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen. Hierbei muss der Wirkstoff in einer solchen Menge vorliegen, dass eine therapeutische Wirkung erzielt wird. Im allgemeinen kann der Wirkstoff in einer Konzentration von 0,1 bis 100 Gew.-%, insbesondere 0,5 bis 90 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 80 Gew.-%, vorliegen, d.h. der Wirkstoff sollte in Mengen vorliegen, die ausreichend sind, den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Zu diesem Zweck können die Wirkstoffe in an sich bekannter Weise in die üblichen Zubereitungen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter, nicht-toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe, Hilfsstoffe, Lösungsmittel, Vehikel, Emulgatoren und/oder Dispergiermittel.

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise aufgeführt: Wasser, nichttoxische organische Lösungsmittel wie z.B. Paraffine, pflanzliche Öle (z.B. Sesamöl), Alkohole (z.B. Ethanol, Glycerin), Glykole (z.B. Polyethylenglykol), feste Trägerstoffe wie natürliche oder synthetische Gesteinsmehle (z.B. Talkum oder Silikate), Zucker (z.B. Milchzucker), Emulgiermittel, Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumsulfat).

Im Falle der oralen Applikation können Tabletten selbstverständlich auch Zusätze wie Natriumcitrat zusammen mit Zuschlagstoffen wie Stärke, Gelatine und derglei-

chen enthalten. Wässrige Zubereitungen für die orale Applikation können weiterhin mit Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

5 Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 0,1 bis etwa 10.000 µg/kg, vorzugsweise etwa 1 bis etwa 1.000 µg/kg, insbesondere etwa 1 µg/kg bis etwa 100 µg/kg Körpergewicht, zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Menge etwa 0,1 bis etwa 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,5 bis etwa 5 mg/kg, insbesondere etwa 1 bis etwa 4 mg/kg Körpergewicht.

10

In Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt, kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen.

15

Die vorliegende Erfindung wird an den folgenden Beispielen veranschaulicht, die die Erfindung jedoch keinesfalls beschränken.

A. Bewertung der physiologischen Wirksamkeit**I. Nachweis der kardiovaskulären Wirkung****5 Langendorff-Herz der Ratte:**

Narkotisierten Ratten wird nach Eröffnung des Brustkorbes das Herz entnommen und in eine konventionelle Langendorff-Apparatur eingeführt. Die Koronararterien werden volumenkonstant (10 ml/min) perfundiert und der dabei auftretende
10 Perfusionsdruck wird über einen entsprechenden Druckaufnehmer registriert. Eine Abnahme des Perfusionsdrucks in dieser Anordnung entspricht einer Relaxation der Koronararterien. Gleichzeitig wird über einen in die linke Herzkammer eingeführten Ballon und einen weiteren Druckaufnehmer der Druck gemessen, der vom Herzen während jeder Kontraktion entwickelt wird. Die Frequenz des isoliert schlagenden
15 Herzens wird rechnerisch aus der Anzahl der Kontraktionen pro Zeiteinheit ermittelt.

II. Nachweis der Rezeptorselektivität**a) Adenosin-A1-, A2a-, A2b- und A3-Rezeptorselektivität**

20

Zellen der permanenten Linie CHO (Chinese Hamster Ovary) werden stabil mit der cDNA für die Adenosin-Rezeptor-Subtypen A1, A2a, A2b und A3 transfiziert. Die Bindung der Substanzen an die A2a- oder A2b-Rezeptorsubtypen wird bestimmt durch Messung des intrazellulären cAMP-Gehaltes in diesen Zellen mit einem kon-
25 ventionellen radioimmunologischen Assay (cAMP-RIA).

Im Falle der Wirkung der Substanzen als Agonisten kommt es als Ausdruck der Bindung der Substanzen zu einem Anstieg des intrazellulären cAMP-Gehaltes. Als Referenzverbindung dient in diesen Experimenten die Adenosin-analoge Verbindung
30 NECA (5-N-Ethylcarboxamido-adenosin), die nicht selektiv, aber mit hoher Affinität an alle Adenosin-Rezeptor-Subtypen bindet und eine agonistische Wirkung besitzt

(Klotz, K.N., Hessling, J., Hegler, J., Owman, C., Kull, B., Fredholm, B.B., Lohse, M.J., Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells, Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 357 (1998), 1-9).

5

Die Adenosin-Rezeptoren A1 und A3 sind an ein Gi-Protein gekoppelt, d.h. eine Stimulation dieser Rezeptoren führt zu einer Inhibition der Adenylatcyclase und somit zu einer Senkung des intrazellulären cAMP-Spiegels. Zur Identifizierung von A1/A3-Rezeptor-Agonisten wird die Adenylatcyclase mit Forskolin stimuliert. Eine
10 zusätzliche Stimulation der A1/A3-Rezeptoren hemmt jedoch die Adenylatcyclase, so dass A1/A3-Rezeptor-Agonisten über einen vergleichsweise geringen Gehalt der Zelle an cAMP detektiert werden können.

Für den Nachweis einer antagonistischen Wirkung an Adenosin-Rezeptoren werden
15 die mit dem entsprechenden Rezeptor transfizierten, rekombinanten Zellen mit NECA vorstimuliert und die Wirkung der Substanzen auf eine Reduktion des intrazellulären cAMP-Gehalts durch diese Vorstimulation untersucht. Als Referenzverbindung dient in diesen Experimenten XAC (xanthine amine congener), die nicht selektiv, aber mit hoher Affinität an alle Adenosinrezeptor-Subtypen bindet und eine
20 antagonistische Wirkung besitzt (Müller, C.E., Stein, B., Adenosine receptor antagonists: structures and potential therapeutic applications, Current Pharmaceutical Design, 2 (1996), 501-530).

b) Adenosin-A1-, A2a-, A2b- Rezeptorselektivität

25

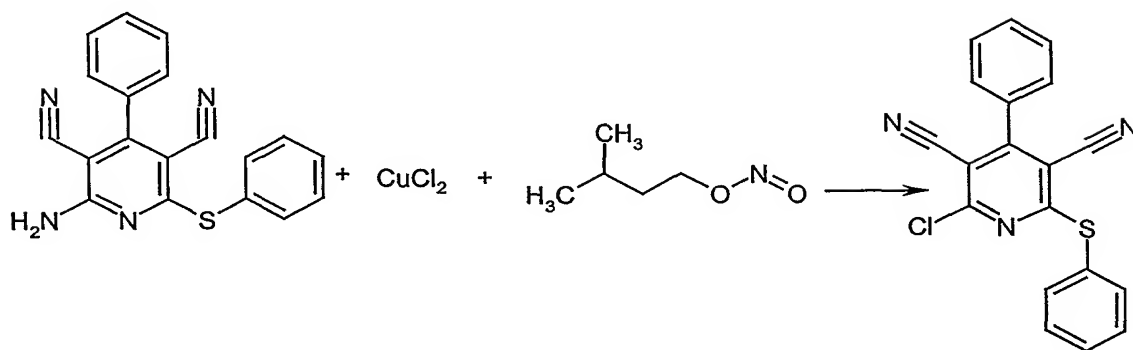
Zellen der permanenten Linie CHO (Chinese Hamster Ovary) werden stabil mit der cDNA für die Adenosin-Rezeptor-Subtypen A1, A2a, A2b transfiziert. Die Adenosin A1 Rezeptoren sind über G_i-Proteine und die Adenosin A2a und A2b Rezeptoren über G_s-Proteine an die Adenylatcyclase gekoppelt. Entsprechend wird die cAMP-
30 Bildung in der Zelle inhibiert bzw. stimuliert. Über einen cAMP-abhängigen Promotor wird danach die Expression der Luziferase moduliert. Der Luciferase-Test

wird mit dem Ziel hoher Sensitivität und Reproduzierbarkeit, geringer Varianz und guter Eignung für die Durchführung auf einem Robotersystem optimiert durch Variation mehrerer Testparameter, wie z.B. Zelldichte, Dauer der Anzuchtphase und der Testinkubation, Forskolin-Konzentration, Medium-Zusammensetzung. Zur
5 pharmakologischen Charakterisierung der Zellen und zum Roboter-gestützten Substanztest-Screening wird das folgende Testprotokoll verwendet:

Die Stammkulturen wird in DMEM/F12 Medium mit 10% FCS (fötales Kälberserum) bei 37°C unter 5 % CO₂ gezüchtet und jeweils nach 2-3 Tagen 1:10 gesplittet.
10 Testkulturen werden von 1000 bis 3000 Zellen pro Napf in 384-well Platten ausgesät und ca. 48 Stunden bei 37°C angezogen. Dann wird das Medium durch eine physiologische Kochsalzlösung (130 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 20 mM HEPES, 1 mM MgCl₂•6H₂O, 5 mM NaHCO₃, pH 7,4) ersetzt. Die in DMSO gelösten Substanzen werden 3 mal 1:10 mit dieser physiologischen Kochsalzlösung
15 verdünnt und zu den Testkulturen pipettiert (maximale DMSO-Endkonzentration im Testansatz: 0,5 %) So erhält man Substanzendkonzentrationen von beispielsweise 5 µM bis 5 nM. 10 Minuten später wird Forskolin zu den A1 Zellen zugegeben und anschließend werden alle Kulturen für 4 Stunden bei 37°C inkubiert. Danach wird zu den Testkulturen 35 µl Lösung, bestehend zu 50 % aus Lysereagenz (30 mM di-Natriumhydrogenphosphat, 10 % Glycerin, 3 % TritonX100, 25 mM TrisHCl, 2 mM
20 Dithiotreitol (DTT), pH 7,8) und zu 50% aus Luciferase Substrat Lösung (2,5 mM ATP, 0,5 mM Luciferin, 0,1 mM Coenzym A, 10 mM Tricin, 1,35 mM MgSO₄, 15 mM DTT, pH 7,8) zugegeben, ca. 1 Minute geschüttelt und die Luciferase-Aktivität mit einem Kamerasystem gemessen.

B. Synthesebeispiele**Beispiel 1**5 **1. Stufe**

2-Chlor-4-phenyl-6-(phenylsulfanyl)-3,5-pyridindicarbonitril



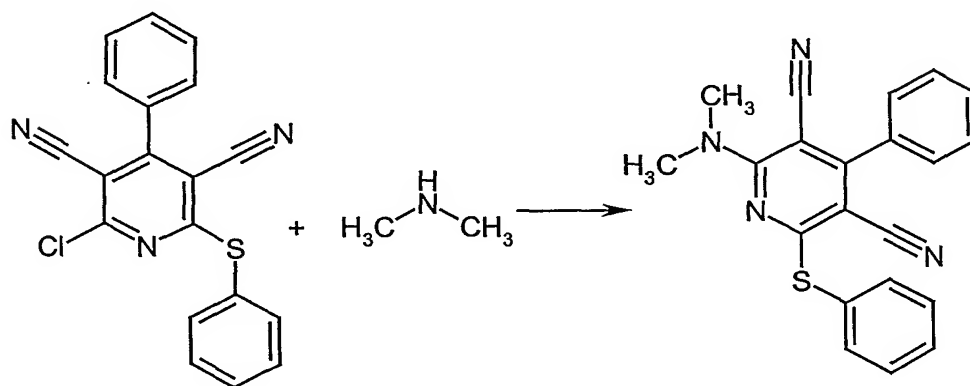
10

24,5 g (182 mmol) Kupfer(II)chlorid wasserfrei werden in 180 ml Acetonitril unter Argon suspendiert, dann werden 21,4 g (182 mmol) Isopentylnitrit zugetropft. Nach 20 Minuten Rühren bei Raumtemperatur werden 10 g (30,5 mmol) 2-Amino-4-phenyl-6-(phenyl-sulfanyl)-3,5-pyridindicarbonitril [Kambe et al., Synthesis, 531-533 (1981)] zugegeben. Es wird über das Wochenende bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz mit 150 ml 1 N Salzsäure versetzt, 4 x mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase wird einmal mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit wenig Ethylacetat verrührt und 1 Stunde im Kühlschrank stehen gelassen. Die Kristalle werden abgesaugt und mit wenig kaltem Ethylacetat und Diethylether gewaschen.

20

Ausbeute: 7,26 g (68,5 % d.Th.) Produkt

Massenspektrum: gesuchte Molmasse: 347, gefunden $[\text{M}+\text{H}]^+ = 348$

2. Stufe2-Dimethylamino-4-phenyl-6-phenylsulfanyl-3,5-pyridindicarbonitril

5

835 mg (2,4 mmol) 2-Chlor-4-phenyl-6-phenylsulfanyl-3,5-pyridindicarbonitril (1. Stufe) werden in 4 ml absolutem Dimethylformamid (DMF) unter Argon gelöst, mit 0,330 ml 2 molarer Dimethylamin-Lösung in Tetrahydrofuran (THF) versetzt, 2
10 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktionsmischung durch präparative HPLC gereinigt.

Laufmittel: Acetonitril/Wasser (+ 0,3% Trifluoressigsäure (TFA)), 10/90 bis 90/10; 45 ml/min;

Säule: Kromasil 100 C18, 10µm, 75 x 30 mm

15 Detektion: 220 nm.

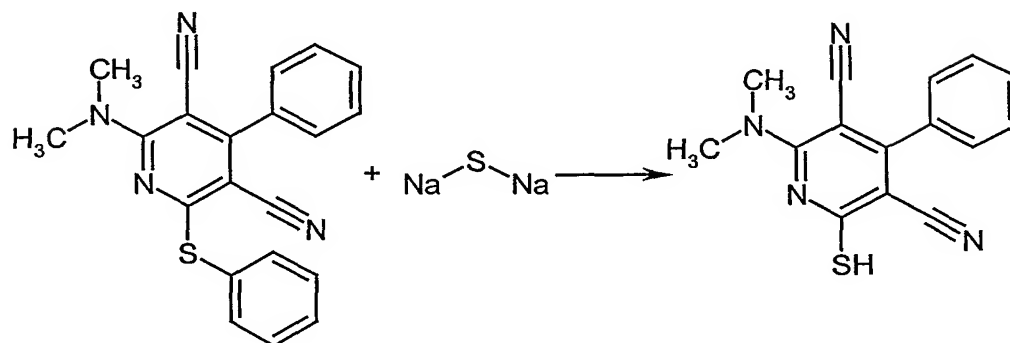
Die Produktfraktion wird eingedampft und über Nacht im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 280 mg (32,7 % d.Th.) Produkt

Massenspektrum: gesuchte Molmasse: 356, gefunden [M+H]⁺ = 357

3.Stufe

2-Dimethylamino-4-phenyl-6-sulfanyl-3,5-pyridindicarbonitril



5

280 mg (0,79 mmol) 2-Dimethylamino-4-phenyl-6-phenylsulfanyl-3,5-pyridindicarbonitril (2. Stufe) werden in 3 ml abs. Dimethylformamid (DMF) unter Argon gelöst und mit 204 mg (2,6 mmol) Natriumsulfid versetzt. Die Reaktionsmischung wird 2 Stunden bei 80°C gerührt. Der Ansatz wird mit 6 ml 1 N Salzsäure versetzt, die entstehenden gelben Kristalle werden abgesaugt, mit Wasser und Petrol-
 10 ether/Diethylether 1/1 gewaschen und über Nacht im Vakuum getrocknet.

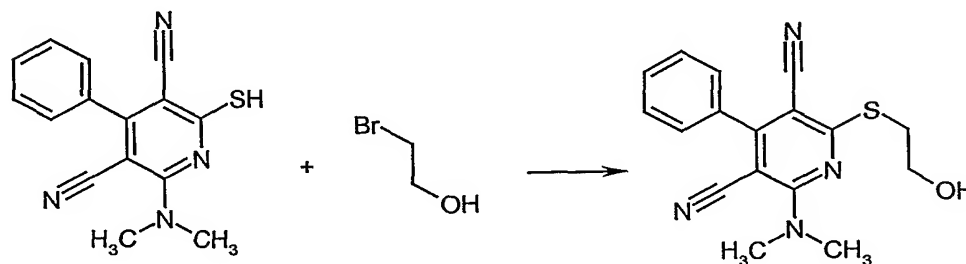
Ausbeute: 117 mg (53 % d.Th.) Produkt

Massenspektrum: gesuchte Molmasse: 280, gefunden $[M+H]^+ = 281$

15

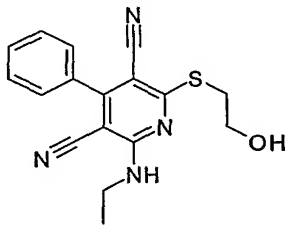
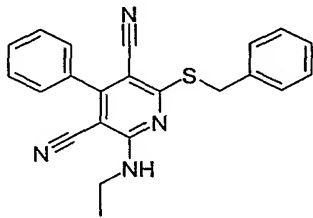
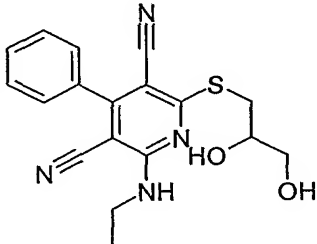
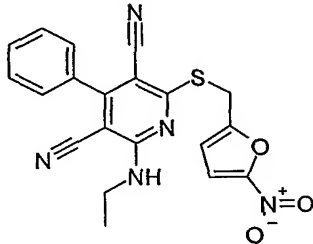
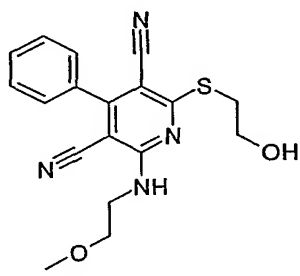
4.Stufe

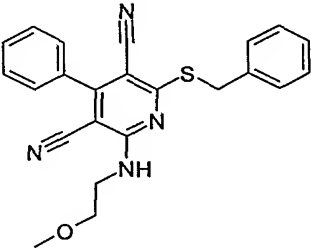
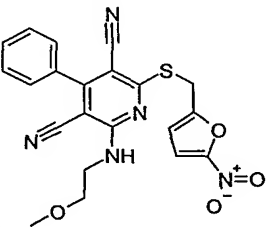
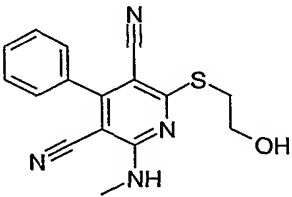
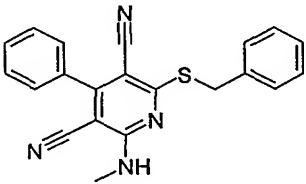
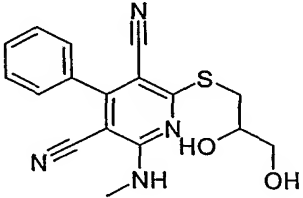
2-Dimethylamino-6-[(2-hydroxyethyl)sulfanyl]-4-phenyl-3,5-pyridindicarbonitril

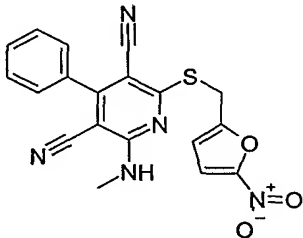
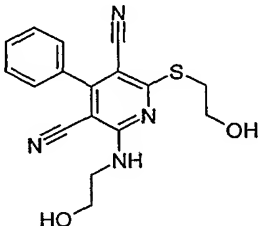
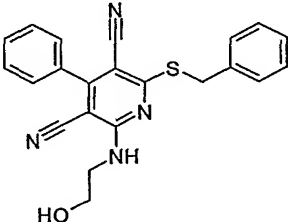
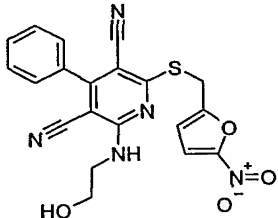
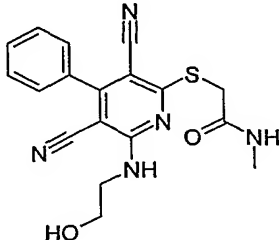


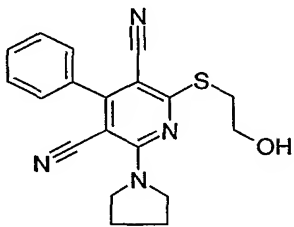
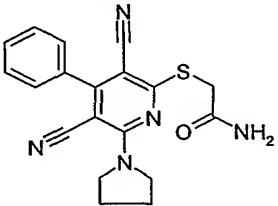
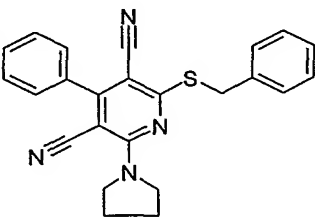
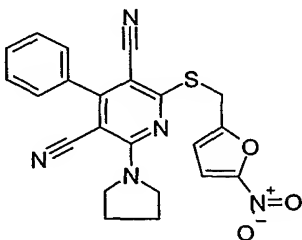
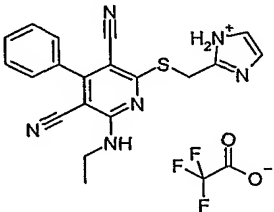
20

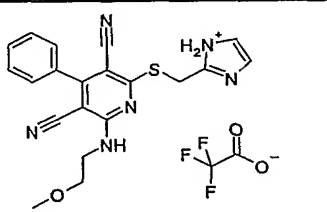
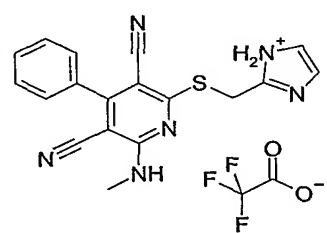
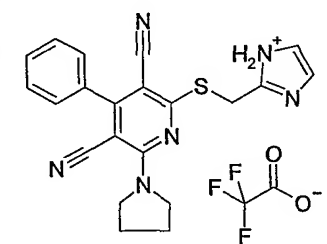
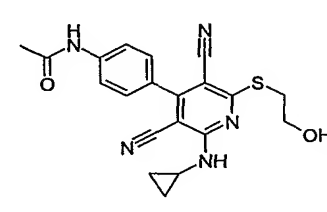
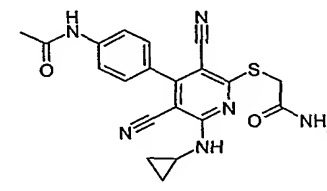
- 28 mg (0,1 mmol) 2-Dimethylamino-4-phenyl-6-sulfanyl-3,5-pyridindicarbonitril (3. Stufe) werden zusammen mit 19 mg (0,15 mmol) 2-Bromethanol und 34 mg (0,4 mmol) Natriumhydrogencarbonat in 0,6 ml Dimethylformamid (DMF) ca. 16 Stunden geschüttelt. Nach Filtration wird die Reaktionslösung durch präparative
- 5 HPLC gereinigt.
Säule: Grom-Sil 120 ODS-4HE, 5µm;
Laufmittel: Acetonitril/Wasser + 0,3 % Trifluoressigsäure (TFA) 10/90 bis 90/10;
25 ml/min;
Detektion: 254 nm.
- 10 Die Produktfraktion wird im Vakuum eingedampft.
Ausbeute: 23 mg (71 % d.Th.) Produkt
Massenspektrum: gesuchte Molmasse: 324, gefunden $[M+H]^+ = 325$
 $^1\text{H-NMR-Spektrum [DMSO-}d_6\text{] : } \delta = 3,35 \text{ [6H] s; } 3,35 \text{ [2H] tr; } 3,7 \text{ [2H] quartett; } 5,0 \text{ [1H] tr; } 7,55 \text{ [5H] m.}$
- 15 Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Verbindungen (Beispiel 2 bis 90) werden analog zu den zuvor aufgeführten Vorschriften des Beispiels 1 hergestellt. Die Identität und Reinheit der Verbindungen wird durch LC-MS nachgewiesen.

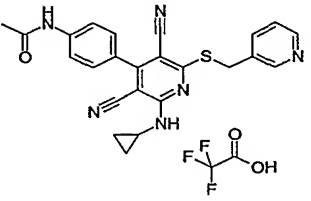
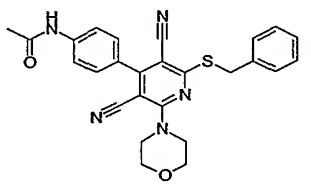
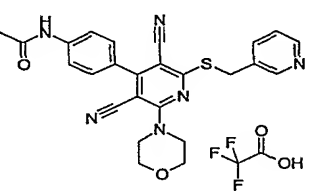
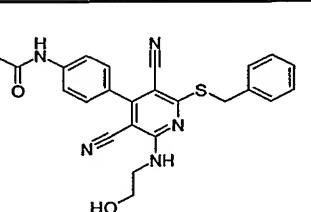
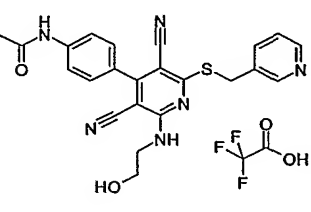
| Bsp.-Nr. | Zielstruktur | ges. Molmasse | gef. [M+H] ⁺ | Ausbeute (% d.Th.) | NMR-Daten |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------|-----------------------|-----------|
| 2 |  | 324 | 325 | 54 | |
| 3 |  | 370 | 371 | 44 | |
| 4 |  | 354 | 355 | 66 | |
| 5 |  | 405 | 406 | 54 | |
| 6 |  | 354 | 355 | 69 | |

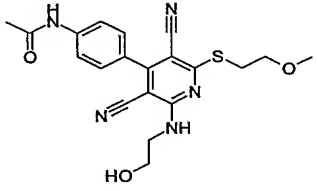
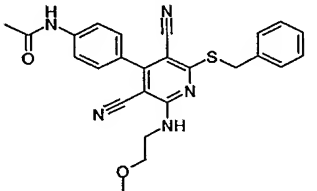
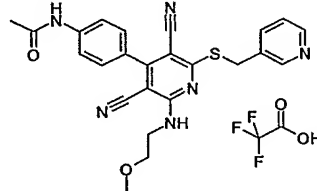
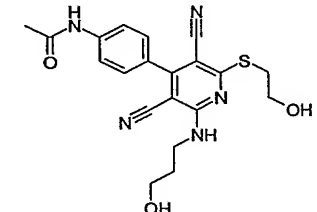
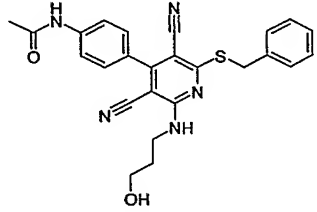
| Bsp.-Nr. | Zielstruktur | ges. Molmasse | gef. [M+H] ⁺ | Ausbeute (% d.Th.) | NMR-Daten |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 7 |  | 401 | 402 | 52 | |
| 8 |  | 435 | 436 | 48 | |
| 9 |  | 310 | 311 | 55 | ¹ H-NMR-Spektrum [DMSO-d ₆]: δ = 3,05 [3H] d; 3,35 [2H] tr; 3,7 [2H] quartett; 5,0 [1H] tr; 7,55 [5H] m; 8,15 [1H] breit. |
| 10 |  | 356 | 357 | 39 | |
| 11 |  | 340 | 341 | 49 | |

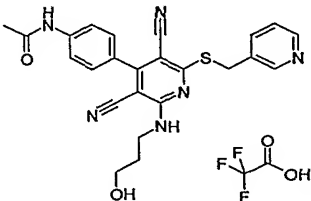
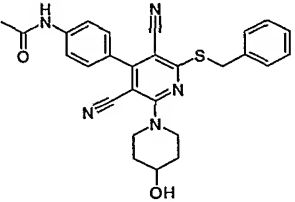
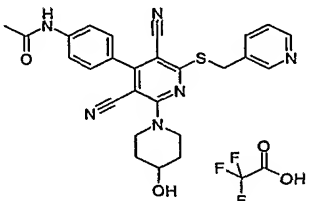
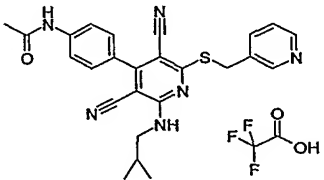
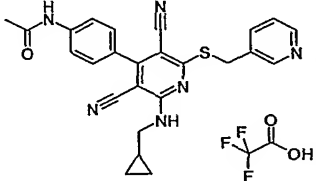
| Bsp.-Nr. | Zielstruktur | ges. Molmasse | gef. [M+H] ⁺ | Ausbeute (% d.Th.) | NMR-Daten |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 12 |  | 391 | 392 | 37 | |
| 13 |  | 340 | 341 | 76 | |
| 14 |  | 386 | 387 | 57 | ¹ H-NMR-Spektrum [DMSO-d ₆]: δ = 3,6 [4H] m; 4,55 [2H] s; 4,8 [1H] tr; 7,25-7,6 [10H] m; 8,0 [1H] breit. |
| 15 |  | 421 | 422 | 58 | |
| 16 |  | 367 | 368 | 50 | |

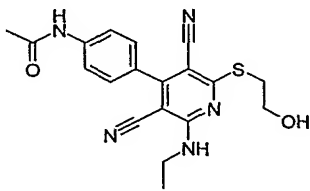
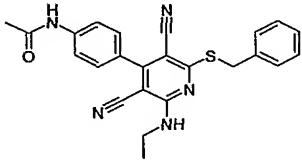
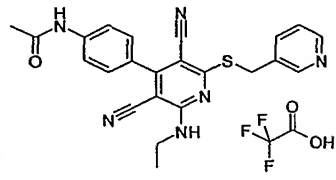
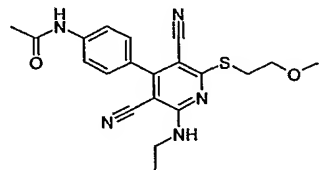
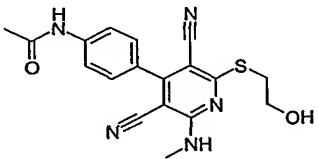
| Bsp.-Nr. | Zielstruktur | ges. Molmasse | gef. [M+H] ⁺ | Ausbeute (% d.Th.) | NMR-Daten |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------|-----------------------|-----------|
| 17 |  | 350 | 351 | 40 | |
| 18 |  | 363 | 364 | 22 | |
| 19 |  | 397 | 398 | 36 | |
| 20 |  | 431 | 432 | 39 | |
| 21 |  | 360 | 361 | 63 | |

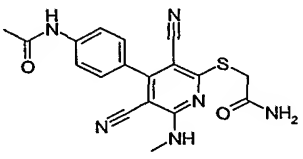
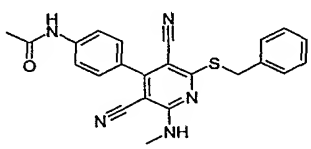
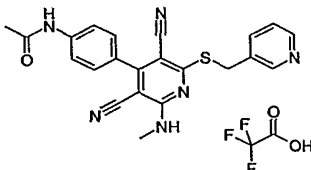
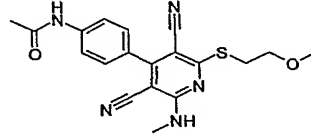
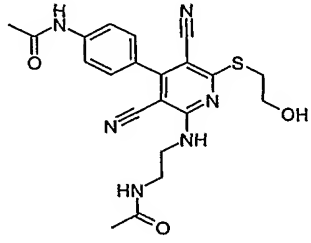
| Bsp.-Nr. | Zielstruktur | ges. Molmasse | gef. [M+H] ⁺ | Ausbeute (% d.Th.) | NMR-Daten |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------|-----------------------|-----------|
| 22 |  | 390 | 391 | 60 | |
| 23 |  | 346 | 347 | 36 | |
| 24 |  | 387 | 388 | 31 | |
| 25 |  | 393 | 394 | 38 | |
| 26 |  | 406 | 407 | 14 | |

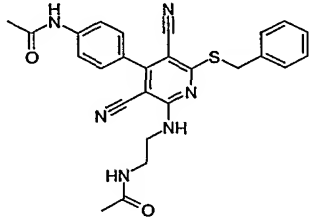
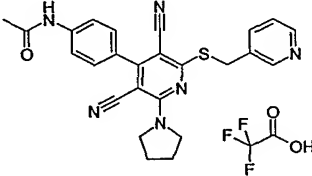
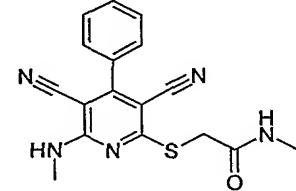
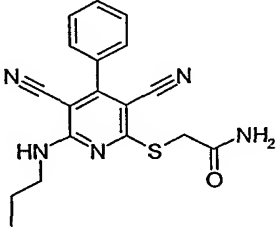
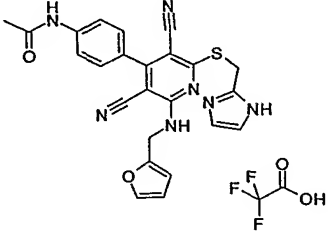
| Bsp.-Nr. | Zielstruktur | ges. Molmasse | gef. [M+H] ⁺ | Ausbeute (% d.Th.) | NMR-Daten |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------|-----------------------|-----------|
| 27 |  | 441 | 442 | 72 | |
| 28 |  | 470 | 471 | 44 | |
| 29 |  | 471 | 472 | 61 | |
| 30 |  | 444 | 445 | 73 | |
| 31 |  | 445 | 446 | 44 | |

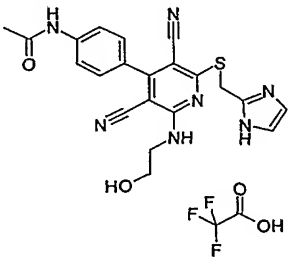
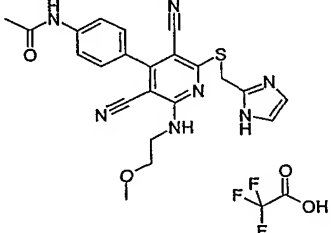
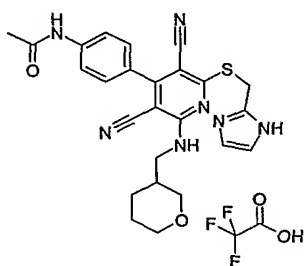
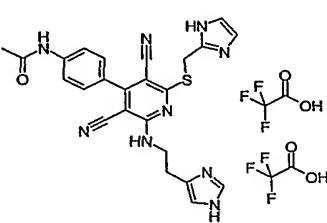
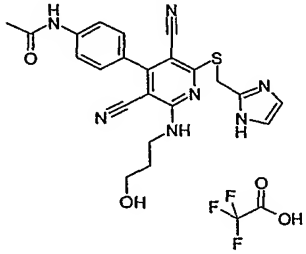
| Bsp.-Nr. | Zielstruktur | ges. Molmasse | gef. [M+H] ⁺ | Ausbeute (% d.Th.) | NMR-Daten |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------|-----------------------|-----------|
| 32 |  | 411 | 412 | 42 | |
| 33 |  | 458 | 459 | 56 | |
| 34 |  | 459 | 460 | 63 | |
| 35 |  | 411 | 412 | 28 | |
| 36 |  | 458 | 459 | 72 | |

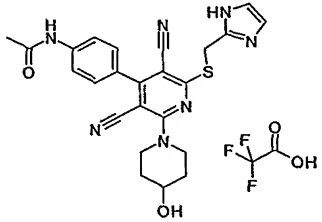
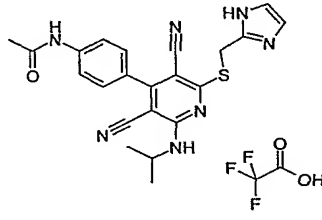
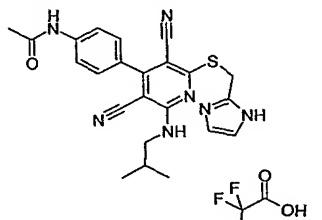
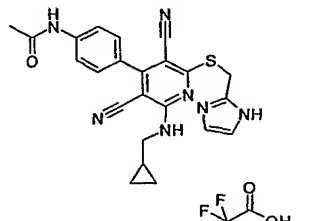
| Bsp.-Nr. | Zielstruktur | ges. Molmasse | gef. [M+H] ⁺ | Ausbeute (% d.Th.) | NMR-Daten |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------|-----------------------|-----------|
| 37 |  | 459 | 460 | 55 | |
| 38 |  | 484 | 485 | 73 | |
| 39 |  | 485 | 486 | 53 | |
| 40 |  | 457 | 458 | 69 | |
| 41 |  | 455 | 456 | 51 | |

| Bsp.-Nr. | Zielstruktur | ges. Molmasse | gef. [M+H] ⁺ | Ausbeute (% d.Th.) | NMR-Daten |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------|-----------------------|-----------|
| 42 |  | 381 | 382 | 41 | |
| 43 |  | 428 | 429 | 40 | |
| 44 |  | 429 | 430 | 52 | |
| 45 |  | 395 | 396 | 46 | |
| 46 |  | 367 | 368 | 39 | |

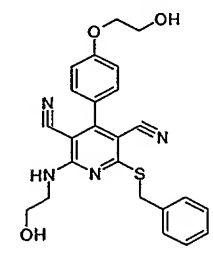
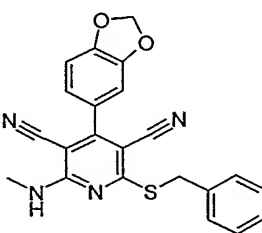
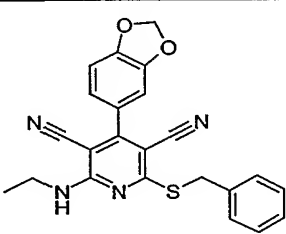
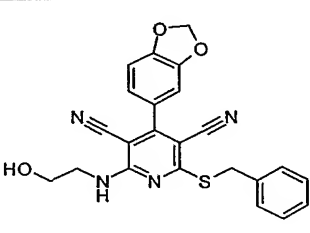
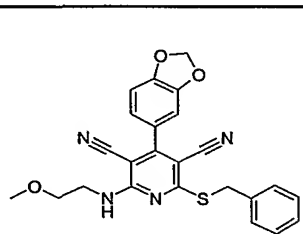
| Bsp.-Nr. | Zielstruktur | ges. Molmasse | gef. [M+H] ⁺ | Ausbeute (% d.Th.) | NMR-Daten |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------|-----------------------|-----------|
| 47 |  | 380 | 381 | 34 | |
| 48 |  | 414 | 415 | 39 | |
| 49 |  | 414 | 415 | 58 | |
| 50 |  | 381 | 382 | 38 | |
| 51 |  | 439 | 440 | 56 | |

| Bsp.-Nr. | Zielstruktur | ges. Molmasse | gef. [M+H] ⁺ | Ausbeute (% d.Th.) | NMR-Daten |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------|-----------------------|-----------|
| 52 |  | 485 | 486 | 53 | |
| 53 |  | 455 | 456 | 60 | |
| 54 |  | 337 | 338 | 71 | |
| 55 |  | 351 | 352 | 51 | |
| 56 |  | 470 | 471 | 51 | |

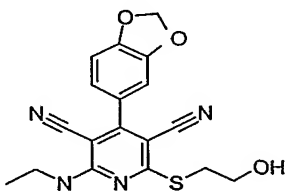
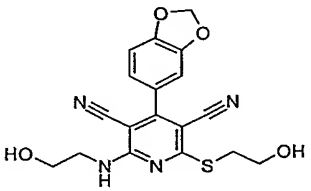
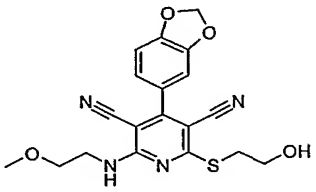
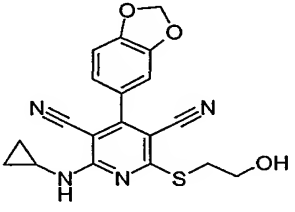
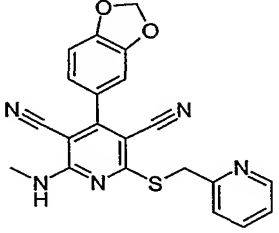
| Bsp.-Nr. | Zielstruktur | ges. Molmasse | gef. [M+H] ⁺ | Ausbeute (% d.Th.) | NMR-Daten |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------|-----------------------|-----------|
| 57 |  | 434 | 435 | 41 | |
| 58 |  | 448 | 449 | 47 | |
| 59 |  | 488 | 489 | 63 | |
| 60 |  | 484 | 485 | 48 | |
| 61 |  | 448 | 449 | 31 | |

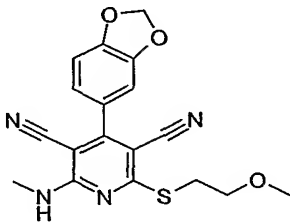
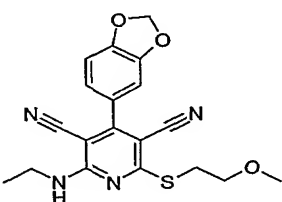
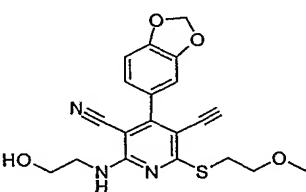
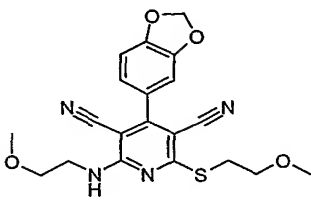
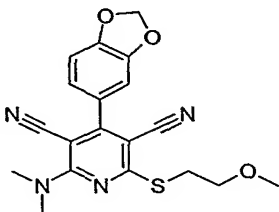
| Bsp.-Nr. | Zielstruktur | ges. Molmasse | gef. [M+H] ⁺ | Ausbeute (% d.Th.) | NMR-Daten |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------|-----------------------|-----------|
| 62 |  | 474 | 475 | 45 | |
| 63 |  | 432 | 433 | 68 | |
| 64 |  | 446 | 447 | 51 | |
| 65 |  | 444 | 445 | 62 | |

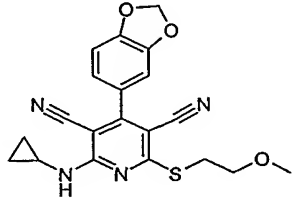
| Bsp.-Nr. | Zielstruktur | ges. Molmasse | gef. [M+H] ⁺ | Ausbeute (% d.Th.) | NMR-Daten |
|----------|--------------|------------------|----------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 66 | | 481 | 482 | 38 | |
| 67 | | 418 | 419 | 57 | |
| 68 | | 417 | 418 | 65 | ¹ H-NMR-Spektrum [DMSO-d ₆]: δ = 3,0 [3H] d; 3,75 [2H] quartett; 4,05 [2H] tr; 4,6 [2H] s; 4,95 [1H] tr; 7,05-7,5 [3H] m ;8,15 [1H] quartett |
| 69 | | 431 | 432 | 33 | |

| Bsp.-Nr. | Zielstruktur | ges. Molmasse | gef. [M+H] ⁺ | Ausbeute (% d.Th.) | NMR-Daten |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 70 |  | 447 | 448 | 6 | ¹ H-NMR-Spektrum [DMSO-d ₆]: δ = 3,6 [4H] m; 3,7 [2H] quartett; 4,1 [2H] tr; 4,5 [2H] s; 4,8 [1H] tr; 4,9 [1H] tr; 7,05-7,5 [3H] m; 7,95 [1H] s breit |
| 71 |  | 400 | 401 | 101 | |
| 72 |  | 414 | 415 | 84 | |
| 73 |  | 430 | 431 | 89 | |
| 74 |  | 445 | 446 | 112 | |

| Bsp.-Nr. | Zielstruktur | ges. Molmasse | gef. [M+H] ⁺ | Ausbeute (% d.Th.) | NMR-Daten |
|----------|--------------|------------------|----------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 75 | | 426 | 427 | 89 | |
| 76 | | 441 | 442 | 90 | |
| 77 | | 445 | 446 | 93 | |
| 78 | | 445 | 446 | 72 | |
| 79 | | 354 | 355 | 77 | ¹ H-NMR-Spektrum [DMSO-d ₆]: δ = 3,0 [3H] d; 3,4 [2H] tr; 3,7 [2H] quartett; 5,05 [1H] tr; 6,15 [2H] s; 6,95-7,15 [3H] m; 8,1 [1H] s breit |

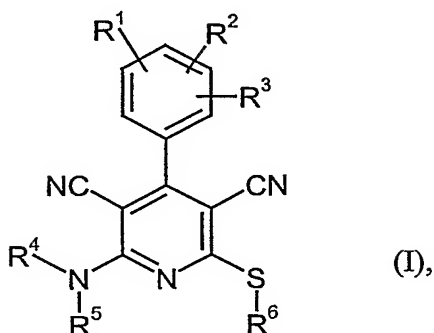
| Bsp.-Nr. | Zielstruktur | ges. Molmasse | gef. [M+H] ⁺ | Ausbeute (% d.Th.) | NMR-Daten |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 80 |  | 368 | 369 | 82 | ¹ H-NMR-Spektrum [DMSO-d ₆]: δ = 1,2 [3H] tr; 3,4 [2H] tr; 3,5 [2H] quintett; 3,65 [2H] quartett; 5,05 [1H] tr; 6,15 [2H] s; 6,95-7,15 [3H] m; 8,2 [1H] tr . |
| 81 |  | 384 | 385 | 83 | |
| 82 |  | 398 | 399 | 82 | |
| 83 |  | 380 | 381 | 88 | ¹ H-NMR-Spektrum [DMSO-d ₆]: δ = 0,65-0,9 [4H] m; 2,9 [1H] m; 3,4 [2H] tr; 3,7 [2H] tr; 5,0 [1H] s breit; 6,15 [2H] s; 6,95-7,15 [3H] m; 8,3 [1H] s breit |
| 84 |  | 401 | 402 | 74 | ¹ H-NMR-Spektrum [DMSO-d ₆]: δ = 2,95 [3H] s; 4,2 [2H] s; 6,1 [2H] s; 6,95-7,15 [3H] m; 7,3 [1H] tr; 7,5 [1H] d; 7,75 [1H] tr; 8,1 [1H] s; 8,5 [1H] s |

| Bsp.-Nr. | Zielstruktur | ges. Molmasse | gef. [M+H] ⁺ | Ausbeute (% d.Th.) | NMR-Daten |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------|-----------------------|-----------|
| 85 |  | 368 | 369 | 88 | |
| 86 |  | 382 | 383 | 88 | |
| 87 |  | 398 | 399 | 93 | |
| 88 |  | 412 | 413 | 84 | |
| 89 |  | 382 | 383 | 85 | |

| Bsp.-Nr. | Zielstruktur | ges. Molmasse | gef. [M+H] ⁺ | Ausbeute (% d.Th.) | NMR-Daten |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------|-----------------------|-----------|
| 90 |  <chem>COCSC1=NC2=C(N1)C(=NC2C#N)C3=CC4=C(C=C3)OCO4</chem> | 394 | 395 | 89 | |

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I)



5

worin

R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander (C₁-C₈)-Alkyl, das bis zu dreifach, un-
 abhängig voneinander, durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₇)-
 Cycloalkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₂-C₄)-Alkynyl, Halogen oder (C₆-C₁₀)-
 Aryloxy substituiert sein kann,
 (C₆-C₁₀)-Aryl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch
 Halogen, Nitro, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl
 oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann,
 (C₁-C₈)-Alkoxy, das durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₇)-
 Cycloalkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- oder 6-gliedriges
 Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder
 S, (C₆-C₁₀)-Aryloxy, Halogen, Cyano, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl,
 Amino oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann,
 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano oder -NH-C(O)- R^7
 bedeuten,

20

worin

25

5 R^7 (C₁-C₈)-Alkyl, das durch Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₆-C₁₀)-Aryl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Nitro, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann, bedeutet,

oder

10 R^1 und R^2 an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und mit den beiden Ringkohlenstoffatomen gemeinsam einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus mit einem oder zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bilden, der durch (C₁-C₄)-Alkyl oder Oxo substituiert sein kann,

15 R^4 (C₁-C₈)-Alkyl, das durch Hydroxy, -NH-CO- R^8 , (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- oder 6-gliedriges gesättigtes oder partiell ungesättigtes Heterocyclyl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit bis
20 zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann, oder
(C₃-C₇)-Cycloalkyl, das durch Hydroxy oder (C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann, bedeutet,

25 worin

R^8 (C₁-C₈)-Alkyl, das durch Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₆-C₁₀)-Aryl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch
30 Halogen, Nitro, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-

Alkoxycarbonyl oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann, bedeutet,

5 R⁵ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl, das durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl substituiert sein kann, bedeutet,

oder

10 R⁴ und R⁵ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der ein oder zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S im Ring enthalten kann und der ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Oxo, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein kann,

15

und

20 R⁶ (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₁-C₈)-Alkyl bedeutet, wobei Alkyl bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, -CO-NH-R⁹, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann,

wobei

25

Aryl und Heteroaryl ihrerseits durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, Nitro, Cyano oder Hydroxy substituiert sein können,

30

und

5 R^9 Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, das durch Hydroxy oder (C_1-C_4) -Alkoxy substituiert sein kann, (C_3-C_7) -Cycloalkyl oder (C_6-C_{10}) -Aryl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Nitro, (C_1-C_4) -Alkoxy, Carboxyl, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl oder Mono- oder Di- (C_1-C_4) -alkylamino substituiert sein kann, bedeutet,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

10 2. Verbindungen der Formel (I)

worin

15 R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander Wasserstoff, Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Fluor, Chlor, (C_1-C_4) -Alkoxy, das durch Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_2-C_4) -Alkenyl oder (C_3-C_6) -Cycloalkyl substituiert sein kann, $-NH-C(O)-CH_3$ oder $-NH-C(O)-C_2H_5$ bedeuten,

20 oder

R^1 und R^2 an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und für eine Gruppe $-O-CH_2-O-$ oder $-O-CH_2-CH_2-O-$ stehen,

25 R^4 (C_1-C_6) -Alkyl, das durch Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_3-C_6) -Cycloalkyl, $-NH-C(O)-CH_3$, Phenyl, Furyl, Pyridyl, Imidazolyl, Thienyl oder Hexahydropyranyl substituiert sein kann, oder (C_3-C_6) -Cycloalkyl bedeutet,

30 R^5 Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl, das durch Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkoxy oder (C_3-C_6) -Cycloalkyl substituiert sein kann, bedeutet,

oder

5 R⁴ und R⁵ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind,
einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder partiell ungesättigten
Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O
oder S im Ring enthalten kann und der ein- bis dreifach, unabhängig
voneinander, durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy sub-
stituiert sein kann,

10 und

15 R⁶ (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, das bis zu zweifach, unabhängig
voneinander, durch (C₃-C₆)-Cycloalkyl, -CO-NH-R⁹, Hydroxy,
(C₁-C₄)-Alkoxy, (C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges
Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder
S substituiert sein kann,

wobei

20 Phenyl und Heteroaryl ihrerseits durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl,
(C₁-C₄)-Alkoxy, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino,
Nitro, Cyano oder Hydroxy substituiert sein können,

25 und

R⁹ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

3. Verbindungen der Formel (I)

worin

5 R^1 und R^2 unabhängig voneinander Wasserstoff, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, oder $-NH-C(O)-CH_3$ bedeuten, wobei die Alkoxyreste ihrerseits durch Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy oder Cyclopropyl substituiert sein können,

10 oder

R^1 und R^2 an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und für eine Gruppe $-O-CH_2-O-$ stehen,

15 R^3 Wasserstoff bedeutet,

R^4 Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, wobei die Alkylreste ihrerseits durch Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Cyclopropyl, $-NH-C(O)-CH_3$, Furyl, Pyridyl, Imidazolyl oder Hexahydropyranyl substituiert sein können, oder Cyclopropyl bedeutet,

20

R^5 Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

oder

25 R^4 und R^5 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Piperidinyl oder 4-Hydroxypiperidinyl bedeuten

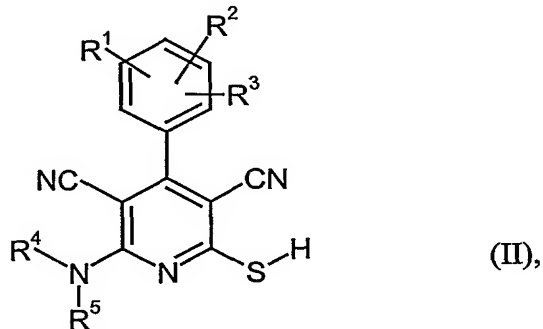
30 und

R⁶ Methyl, Ethyl oder n-Propyl bedeutet, wobei die Alkylreste ihrerseits bis zu zweifach, unabhängig voneinander, durch Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Imidazolyl, Nitrofuranyl, Pyridyl, Phenyl, das seinerseits wiederum durch Cyano, Nitro, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy oder Amino substituiert sein kann, -C(O)-NH₂ oder -C(O)-NH-CH₃ substituiert sein können,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man

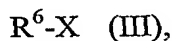
Verbindungen der Formel (II)



in welcher

R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formel (III)



in welcher

R^6 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und X für eine Abgangsgruppe steht,

5 umsetzt.

5. Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.
- 10 6. Zusammensetzung, enthaltend mindestens eine Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, und mindestens einen weiteren Hilfsstoff.
- 15 7. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen des Herzkreislaufsystems (kardiovaskulären Erkrankungen).
- 20 8. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen des Urogenitalbereichs und Krebs.
- 25 9. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von inflammatorischen und neuroinflammatorischen Erkrankungen, neurodegenerativen Erkrankungen und Schmerzzuständen.
10. 10. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen der Atemwege, von Leberfibrose und Leberzirrhose und Diabetes.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal Application No
PCT/EP 02/02121

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D213/85 A61K31/44 A61P9/00 A61P15/00 A61P11/06
A61P3/10 A61P29/00 C07D405/12 C07D401/12 C07D405/14
C07D401/14 C07D405/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category ° | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A | <p>POULSEN S-A ET AL: "ADENOSINE RECEPTORS: NEW OPPORTUNITIES FOR FUTURE DRUGS" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, vol. 6, 1998, pages 619-641, XP000985735 ISSN: 0968-0896 cited in the application the whole document</p> <p style="text-align: center;">--- -/--</p> | 1 |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 June 2002

Date of mailing of the international search report

27/06/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bosma, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/02121

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A | JACOBSEN K A ET AL: "ADENOSINE RECEPTORS: PHARMACOLOGY, STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS AND THERAPEUTIC POTENTIAL" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 35, no. 3, 7 February 1992 (1992-02-07), pages 407-423, XP000990529 ISSN: 0022-2623 the whole document | 1,5-10 |
| X,P | WO 01 62233 A (HOFFMANN LA ROCHE) 30 August 2001 (2001-08-30) claims | 1,5-10 |
| X,P | WO 01 25210 A (STASCH JOHANNES PETER ;BAUSER MARCUS (DE); VAUPEL ANDREA (DE); BAY) 12 April 2001 (2001-04-12) the whole document | 1,5-10 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/02121

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|-------------------------------------------|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 0162233 | A | 30-08-2001 | AU 5464301 A | 03-09-2001 |
| | | | WO 0162233 A2 | 30-08-2001 |
| | | | US 2001027196 A1 | 04-10-2001 |
| WO 0125210 | A | 12-04-2001 | DE 19947154 A1 | 04-10-2001 |
| | | | AU 7778000 A | 10-05-2001 |
| | | | WO 0125210 A2 | 12-04-2001 |
| | | | NO 20021449 A | 07-05-2002 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/02121

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D213/85 A61K31/44 A61P9/00 A61P15/00 A61P11/06
 A61P3/10 A61P29/00 C07D405/12 C07D401/12 C07D405/14
 C07D401/14 C07D405/04

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| A | <p>POULSEN S-A ET AL: "ADENOSINE RECEPTORS: NEW OPPORTUNITIES FOR FUTURE DRUGS" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, Bd. 6, 1998, Seiten 619-641, XP000985735 ISSN: 0968-0896 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument</p> <p style="text-align: center;">--- -/--</p> | 1 |

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

21. Juni 2002

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

27/06/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Bosma, P

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/02121

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie° | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| A | JACOBSEN K A ET AL: "ADENOSINE RECEPTORS: PHARMACOLOGY, STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS AND THERAPEUTIC POTENTIAL" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, Bd. 35, Nr. 3, 7. Februar 1992 (1992-02-07), Seiten 407-423, XP000990529 ISSN: 0022-2623 das ganze Dokument ---- | 1,5-10 |
| X,P | WO 01 62233 A (HOFFMANN LA ROCHE) 30. August 2001 (2001-08-30) Ansprüche ---- | 1,5-10 |
| X,P | WO 01 25210 A (STASCH JOHANNES PETER ; BAUSER MARCUS (DE); VAUPEL ANDREA (DE); BAY) 12. April 2001 (2001-04-12) das ganze Dokument ----- | 1,5-10 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/02121

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|----------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 0162233 A | 30-08-2001 | AU 5464301 A | 03-09-2001 |
| | | WO 0162233 A2 | 30-08-2001 |
| | | US 2001027196 A1 | 04-10-2001 |
| WO 0125210 A | 12-04-2001 | DE 19947154 A1 | 04-10-2001 |
| | | AU 7778000 A | 10-05-2001 |
| | | WO 0125210 A2 | 12-04-2001 |
| | | NO 20021449 A | 07-05-2002 |